

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-51370

⑤ Int. Cl.⁴

C 07 D 207/14

識別記号

庁内整理番号

7242-4C

④ 公開 昭和63年(1988)3月4日

審査請求 未請求 発明の数 2 (全6頁)

⑬ 発明の名称 3-アミノピロリジン誘導体およびその塩の製造法

⑭ 特 願 昭61-196009

⑮ 出 願 昭61(1986)8月20日

⑯ 発 明 者	廣 瀬 徹	大阪府岸和田市下松町1152番地13
⑰ 発 明 者	南 田 明	大阪府高石市東羽衣7丁目1番地8
⑱ 発 明 者	岡 田 秀 継	大阪府吹田市垂水町1丁目39番1号
⑲ 発 明 者	中 野 純 次	奈良県生駒市鹿ノ台東3丁目6番地の6
⑳ 発 明 者	松 本 純 一	奈良県生駒市鹿ノ台東2丁目15番地の3
㉑ 出 願 人	大日本製薬株式会社	大阪府大阪市東区道修町3丁目25番地
㉒ 代 理 人	弁理士 小島 一晃	

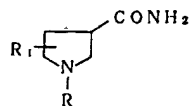
明 細 書

1. 発 明 の 名 称

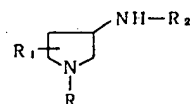
3-アミノピロリジン誘導体およびその塩の製造法

2. 特 許 請 求 の 範 囲

(1) 一 般 式



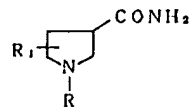
(式中、Rは置換基を有していてもよいベンジル基もしくはベンズヒドリル基または低級アルコキシカルボニル基を意味し、R₁は水素原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基またはアリール基を意味する。)で表わされる化合物に、アルカリの存在下塩基または臭素を反応させることを特徴とする、一般式



(式中、RおよびR₁は前掲と同じものを意味し、R₂は水素原子または低級アルコキシカルボニル基を意味する。)

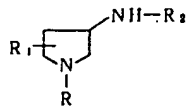
で表わされる1-置換-3-アミノピロリジン誘導体およびその塩の製造法。

(2) 一 般 式



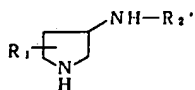
(式中、Rは置換基を有していてもよいベンジル基もしくはベンズヒドリル基または低級アルコキシカルボニル基を意味し、R₁は水素原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基またはアリール基を意味する。)

で表わされる化合物に、アルカリの存在下塩素または臭素を反応させて、一般式



(式中、R および R₁ は前掲と同じものを意味し、R₂ は水素原子または低級アルコキシカルボニル基を意味する。)

で表わされる 1-置換-3-アミノピロリジン誘導体とし、次いでこれを加水分解および／または加水素分解することの特徴とする、一般式

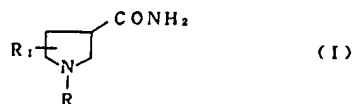


(式中、R₁ は前掲と同じものを意味し、R₂' は水素原子または低級アルコキシカルボニル基を意味する。)

で表わされる 3-アミノピロリジン誘導体およびその塩の製造法。

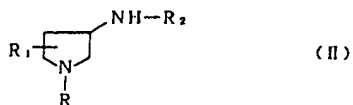
発明の構成

本発明の方法は、一般式



(式中、R は置換基を有していてもよいベンジル基もしくはベンズヒドリル基または低級アルコキシカルボニル基を意味し、R₁ は水素原子、低級アルキル基、ハロゲン、低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基またはアリール基を意味する。)

で表わされる化合物に、アルカリの存在下塩素または臭素を反応させて、一般式



(式中、R および R₁ は前掲と同じものを意味し、R₂ は水素原子または低級アルコキシ

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は 3-アミノピロリジン誘導体およびその塩の製造法に関する。

本発明により得られる 3-アミノピロリジン誘導体およびその塩は、優れた抗腐活性を有するピリドンカルボン酸誘導体の製造における中間体として重要な化合物である。

従来の技術

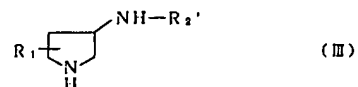
従来、ピロリジンの 3 位にアミノ基を導入する方法としては、オキシム基を還元する方法 [ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー、第 24 巻、第 1224 頁 (1981 年)] あるいはフタルイミド基を導入した後加水分解する方法 [特開昭 61-57579 号] が知られている。

発明の目的

本発明の目的は、操作が簡単で工業的にすぐれた 3-アミノピロリジン誘導体の新規製造法を提供することにある。

カルボニル基を意味する。)

で表わされる 1-置換-3-アミノピロリジン誘導体とし、次いでこれを加水分解および／または加水素分解することによって、一般式



(式中、R₁ は前掲と同じものを意味し、R₂' は水素原子または低級アルコキシカルボニル基を意味する。)

で表わされる 3-アミノピロリジン誘導体およびその塩を製造する方法である。

本明細書において、低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル等が挙げられる。低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ等が挙げられる。ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素等が挙げられる。アリール基とし

ては、例えばフェニル、トリル、メトキシフェニル、ナフチル等が挙げられる。また、置換基を有していてもよいベンジル基もしくはベンズヒドリル基における置換基としては、例えばハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ等が挙げられる。

本発明により得られる化合物の塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸との塩、あるいは酢酸、乳酸、コハク酸、シュウ酸、メタンスルホン酸等の有機酸との塩等が挙げられる。

本発明により得られる化合物は、光学活性体として存在し得る。また R_1 が水素原子以外の基である場合には、立体異性体（シス型、トランス型）として存在し得る。

化合物（I）から化合物（II）への変換は一般に Hoffman 転位反応と呼ばれている。この反応は、化合物（I）を適当な溶媒中 0～150℃で、アルカリの存在下に塩素または臭素と、1～20時間反応させることにより実施される。

加水分解は、化合物（II）を、5～50倍モル量の塩酸、硫酸等の鉱酸と 0～150℃で 1～24時間反応させることにより行われる。

加水素分解は、 R が置換基を有していてもよいベンジル基もしくはベンズヒドリル基である化合物（II）を常法により、例えばエタノール等の適当な溶媒中パラジウム-炭素の如き触媒の存在下に 0～60℃で接触還元することにより行われる。

原料化合物（I）は、参考例に記載の方法あるいはこれに準ずる方法で製造される。

以上の様にして製造される各化合物は、常法に従い単離、精製され、その条件によって塩の形や遊離塩基の形で得られるが、これらは目的に応じて相互に変換され、目的とする形の化合物が製造される。

本発明により得られる 3-アミノピロリジン誘導体およびその塩は、優れた抗菌活性を有するピリドンカルボン酸誘導体の製造における中間体として重要な化合物である。例として、7-（3-アミノ-1-ピロリジニル）-1-シクロプロピ

アルカリとしては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等が挙げられる。なおアルカリの存在下に塩素または臭素を反応させるかわりに、次亜塩素酸ナトリウム、次亜臭素酸ナトリウム、アンチホルミン等の試薬を用いてもよい。

溶媒としては、例えば水、メタノールやエタノールの如き低級アルコール、あるいはその混合溶媒等が使用される。溶媒として低級アルコールを用いた場合、 R_2 が対応する低級アルコキシカルボニル基である化合物（II）が得られ、水を用いた場合には、 R_2 が水素原子である化合物（II）が得られる。

R_2 が低級アルコキシカルボニル基である化合物（II）は、加水分解により、 R_2 が水素原子である化合物（II）に導くことができる。この反応は後記の加水分解と同様にして行われる。

化合物（II）から化合物（III）への変換は、化合物（II）を加水分解および/または加水素分解することにより実施される。

ル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸塩酸塩の製造を参考例5に記す。

実施例

次に実施例および参考例を挙げて、本発明をさらに具体的に説明する。

参考例 1

1-ベンジルアミノ-2-ブタノール：

ベンジルアミン 101g をエタノール 1ℓ に溶かし、これに 1,2-ブチレンオキシド 72g を滴下する。反応混合物を 6 時間加熱還流した後、溶媒を留去する。残渣を減圧で蒸留して、目的物 132g を得る。b. p. 130～140℃ (2 mmHg)。

同様にして次の化合物を得る。

1-ベンジルアミノ-2-プロパノール、

2-ベンジルアミノ-1-フェニルエタノール、

2-ベンジルアミノ-1-メトキシメチルエタノール、

2-ベンジルアミノ-1-フルオロメチルエタノール、

参考例 2

1-ベンジル-3-ピロリジンカルボニトリル：
公知化合物、N-ベンジルエタノールアミン100 ml、アクリロニトリル70 mlおよびエタノール200 mlの混合物を4時間加熱還流する。溶媒を留去した後、残渣をトルエン1 lに溶かし、氷冷下にトリエチルアミン196 mlを加える。これにメタンホルホルクロリド66 mlを滴下し、4℃で10分次いで室温で10分攪拌する。不溶物を濾去し、濾液にカリウムt-ブトキシド140 gを加え、室温で一晩攪拌する。反応液に水を加えてトルエン層を分け、乾燥後濃縮する。残渣を減圧で蒸留して、目的物94.9 gを得る。

b. p. 140~144℃ (2 mmHg)。

同様にして次の化合物を得る。

1-ベンジル-4-メチル-3-ピロリジンカルボニトリル、

1-ベンジル-4-エチル-3-ピロリジンカルボニトリル、

1-ベンジル-4-メトキシメチル-3-ピロ

5.50~5.10 (1H, br, CONH₂), 3.60

(2H, s, PhCH₂)。

同様にして次の化合物を得る。

トランス-1-ベンジル-4-エチル-3-ピロリジンカルボキサミド (m. p. 78~80℃)。

トランス-1-ベンジル-4-メトキシメチル-3-ピロリジンカルボキサミド (m. p. 87~88℃)。

トランス-1-ベンジル-4-フルオロメチル-3-ピロリジンカルボキサミド (m. p. 66~67℃)。

実施例 1

1-ベンジル-3-メトキシカルボニルアミノピロリジン：

1-ベンジル-3-ピロリジンカルボキサミド1.0 gとメタノール10 mlの混合物を氷冷し、これにアンチホルミン5 mlを滴下する。氷冷下に1時間、80℃で20分攪拌した後、溶媒を減圧で留去する。残渣に水およびクロロホルムを加え、クロロホルム層を分ける。乾燥後濃縮して、目的物0.74

リジンカルボニトリル、

1-ベンジル-4-フルオロメチル-3-ピロリジンカルボニトリル、

1-ベンジル-4-フェニル-3-ピロリジンカルボニトリル。

参考例 3

1-ベンジル-3-ピロリジンカルボキサミド：

氷冷した濃硫酸82 ml中に1-ベンジル-3-ピロリジンカルボニトリル40 gを加えた後、80~85℃で1.5時間加熱攪拌する。反応液を冷却し、これに氷水150 mlを加えた後、50%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性としクロロホルムで抽出する。抽出液を乾燥し濃縮して、目的物25 gを得る。酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶する。

m. p. 119~120℃。

IRスペクトル (KBr) cm^{-1} : 3350, 3160, 1650, 1625。

NMRスペクトル (CDCl₃) δ : 7.25 (5H, s, C₆H₅), 6.75~6.50 (1H, br, CONH₂),

gを油状物として得る。

IRスペクトル (液膜) cm^{-1} : 3330, 1700。

NMRスペクトル (CDCl₃) δ : 7.30 (5H, s, C₆H₅), 5.10~4.70 (1H, br, NH), 3.65 (3H, s, CO₂CH₃), 3.60 (2H, s, PhCH₂)。

同様にして次の化合物を得る。

トランス-1-ベンジル-4-エチル-3-メトキシカルボニルアミノピロリジン (m. p. 75~76℃)。

トランス-1-ベンジル-3-メトキシカルボニルアミノ-4-メトキシメチルピロリジン (油状物)。

トランス-1-ベンジル-4-フルオロメチル-3-メトキシカルボニルアミノピロリジン (油状物)。

実施例 2

3-アミノピロリジン：

(i) 1-ベンジル-3-メトキシカルボニルピロリジン16.6 gと濃塩酸150 mlの混合物を12時間

加熱還流する。減圧で濃縮し、残液に水を加え、10%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出する。抽出液を乾燥した後濃縮して、3-アミノ-1-ベンジルピロリジン12gを油状物として得る。

b. p. 74~76°C (0.2 mmHg).

(2) 上記化合物12gをエタノール40 mlに溶かし、5%パラジウム-炭素1gを加えて50°Cで接触還元する。計算量の水素吸収後、触媒を濾去する。濾液を減圧で濃縮して、目的物5.4gを油状物として得る。 b. p. 153~155°C.

参考例 4

1-エトキシカルボニル-3-ピロリジンカルボキサミド:

1-エトキシカルボニル-3-ピロリジンカルボニトリル [b. p. 140~143°C (5 mmHg)] 17gを水冷し、これに濃硫酸28 mlを滴下する。水冷下で30分、次いで60°Cで30分攪拌する。以下参考例3と同様に処理して、目的物8.1gを得る。

m. p. 113~114°C.

3-アミノ-1-エトキシカルボニルピロリジン:

水酸化カリウム2.4gを水10 mlに溶かし、水冷下これに臭素0.17 mlを滴下し10分間攪拌する。この溶液に1-エトキシカルボニル-3-ピロリジンカルボキサミド1.0gを加え、水冷下で1時間、次いで室温で18時間攪拌する。反応液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和した後、減圧で濃縮する。残液をクロロホルムで抽出し、抽出液を乾燥後濃縮して、目的物0.42gを油状物として得る。

IR スペクトル (液膜) cm^{-1} : 3450, 1700,

1680, 1560.

NMR スペクトル (CDCl_3) δ : 6.50 (2H, br, NH_2).

実施例 5

3-アミノピロリジン:

(1) 1-エトキシカルボニル-3-メトキシカルボニルアミノピロリジン5.0gに濃塩酸50 mlを加えて12時間加熱還流する。減圧で濃縮し、残液

IR スペクトル (KBr): 3380, 3200, 1680, 1660, 1620.

NMR スペクトル (CDCl_3) δ : 5.70 (2H, s, CONH_2).

実施例 3

1-エトキシカルボニル-3-メトキシカルボニルアミノピロリジン:

1-エトキシカルボニル-3-ピロリジンカルボキサミド1.0gをメタノール10 mlに溶かし、4~8°Cでアンチホルミン7.5 mlを加える。水冷下で45分、次いで室温で一晩攪拌する。メタノールを溜去し、10%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出する。クロロホルム層を乾燥後濃縮して、目的物0.7gを油状物として得る。

IR スペクトル (液膜) cm^{-1} : 3300, 1700,

1680, 1540.

NMR スペクトル (CDCl_3) δ : 3.68 (3H, s, CO_2CH_3), 4.75 (1H, br, NHCO_2CH_3)

実施例 4

にエタノールを加えて濾取する。これにメタノール10 mlおよびナトリウムメトキシド2.5gを加えて室温で攪拌する。不溶物を濾去し、濾液を濃縮して、目的物1.8gを油状物として得る。

b. p.: 153~155°C.

(2) 3-アミノ-1-エトキシカルボニルピロリジン3.6gに濃塩酸40 mlを加えて12時間加熱還流する。以下(1)と同様に処理して目的物1.7gを油状物として得る。 b. p. 153~155°C.

参考例 5

7-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸塩酸塩:

実施例2で得た3-アミノピロリジン5.4gをアセトニトリル100 mlに溶かし、これに1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸5.7gを加えて2時間加熱還流する。冷後析出する結晶を濾取し、エタノールで洗う。結晶をエタノー

ルに懸濁し、これに塩塩酸を加える。得られる結
晶を水-エタノールより再結晶して、目的物6.56
gを得る。m. p. 267~270℃.

特許出願人 大日本製薬株式会社

代理人 小島 一 晃